

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication : 2 754 179

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 96 12239

(51) Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 31/565 // (A 61 K 31/565, 31:57)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 08.10.96.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 10.04.98 Bulletin 98/15.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRE THERAMEX — MC.

(72) Inventeur(s) : LANQUETIN MICHEL, PARIS  
JACQUES et THOMAS JEAN LOUIS.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : GEFIB.

(54) NOUVELLE COMPOSITION HORMONONALE ET SON UTILISATION.

(57) La présente invention se rapporte au domaine de la  
chimie thérapeutique et plus particulièrement au domaine  
de la technique pharmaceutique hormonale.

Elle a plus précisément pour objet de nouvelles composi-  
tions pharmaceutiques hormonales caractérisées en ce  
qu'elles sont formées d'une association estroprogestative  
constituée d'un composé estrogène et d'un composé pro-  
gestatif, en association ou en mélange avec un ou plu-  
sieurs excipients non toxiques, inertes, pharmaceutique-  
ment acceptables, destinées à l'administration par voie  
orale.

La présente invention concerne aussi l'utilisation du mé-  
lange estroprogestatif dans lequel le composant estrogéni-  
que et le composant progestatif sont administrés de façon  
combinée. L'association combinée peut être prescrite de  
façon continue ou intermittente, en vue de la réalisation  
d'une composition destinée à traiter les carences estrogé-  
niques, à prévenir l'ostéoporose et les maladies cardio-  
vasculaires chez la femme ménopausée, ou encore à blo-  
quer l'ovulation chez la femme en période d'activité ova-  
rienne.

L'invention a encore pour objet un procédé de prépara-  
tion de ces nouvelles compositions pharmaceutiques estro-  
progestatives.

FR 2 754 179 - A1



## NOUVELLE COMPOSITION HORMONALE ET SON UTILISATION

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus  
5 particulièrement au domaine de la technique pharmaceutique hormonale.

Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques  
formées d'une association estroprogestative en vue de la correction des carences  
estrogéniques dans les ménopauses naturelles ou artificielles ou afin de bloquer  
10 l'ovulation chez la femme en période d'activité ovarienne.

Elle a en particulier pour objet une association estroprogestative, caractérisée en ce  
qu'elle est constituée par des unités de dosage renfermant la combinaison d'un  
progestatif et d'un estrogène, les deux composants étant présents simultanément  
15 dans chaque prise médicamenteuse.

Cette association est destinée à être administrée par voie orale.

Comme on le sait, l'espérance de vie de la femme est passée en moins d'un siècle  
20 de 50 à 80 ans, tandis que l'âge moyen de survenue de la ménopause est resté  
inchangé. Ainsi, les femmes passent le tiers de leur vie en état de carence  
estrogénique ce qui est à l'origine de l'augmentation du risque d'ostéoporose et de  
maladies cardio-vasculaires.

Le traitement substitutif séquentiel de la ménopause guérit la symptomatologie  
climatérique et prévient l'ostéoporose et la survenue des maladies cardiovasculaires.  
25 Il crée des cycles artificiels qui sont suivis par une hémorragie de privation. Ce  
schéma thérapeutique convient tout particulièrement aux femmes dont la  
ménopause est récente mais il n'est pas toujours bien accepté à long terme, ce qui  
explique en partie la médiocre observance du traitement (DRAPIER FAURE E.;  
30 Gynécologie, 1992, 43: 271-280 ).

Pour pallier cet inconvénient, on a mis au point des associations combinées où les  
deux composants sont pris simultanément, le progestatif ayant pour effet de  
s'opposer en permanence à l'action proliférative de l'estrogène sur l'endomètre, en

créant une atrophie de l'endomètre et par voie de conséquence, l'absence d'hémorragie de privation (HARGROVE J.T., MAXSON W.S., WENTZ A.C., BURNETT L.S, *Obstet Gynecol*, 1989, 73 : 606-612 ).

- 5 Ce schéma « sans règles » convient plus particulièrement aux femmes dont la ménopause est déjà ancienne. Il peut être prescrit en relais des associations séquentielles afin d'améliorer l'observance au long cours du traitement hormonal substitutif de la ménopause.

- 10 La dose de progestatif à utiliser dans un traitement substitutif combiné est en général déduite de celle qui est habituellement prescrite dans les schémas séquentiels. Dans ces derniers la dose choisie est celle qui donne à long terme moins de 1 % d'hyperplasie endométriale lorsque le progestatif est administré en discontinu, plus de 10 jours par cycle, chez les femmes ménopausées sous
- 15 estrogénothérapie substitutive (WHITEHEAD et coll., *J. Reprod. Med*, 1982, 27 : 539-548, PATERSON et coll., *Br Med J*, 1980, 22 March : 822-824).

- Dans le traitement combiné, ces mêmes progestatifs ont été utilisés à la moitié de la dose jugée efficace lors d'un traitement séquentiel : c'est l'exemple de la
- 20 progestérone micronisée, de la didrogestérone (FOX H., BAAK J., VAN DE WEIJER P., AL-AZZAWI E., PATERSON M., JOHNSON A., MICHELL G., BARLOW D., FRANCIS R., 7 th International Congress on the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 119) et de l'acétate de médroxyprogestérone (BOCANERA R., BEN J., COFONE M., GUINLE I., MAILAND D., SOSA M., POUDES G., ROBERTI A., BISO
- 25 T., EZPELETA D., PUCHE R., TOZZINI R., 7 th International Congress of the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 40) qui ont été utilisées respectivement à la posologie de 100, 10 et 5 mg/jour, avec des résultats encourageants sur le plan clinique et endométrial.

- Parmi les progestatifs, l'acétate de nomégestrol est apparu comme un de ceux les plus efficaces. L'acétate de nomégestrol est un progestatif non androgénique dérivé
- 30 de la 19-nor progestérone, son utilisation en administration séquentielle lors de la ménopause à la dose de 5 mg/jour, 12 jours par cycle, en association avec différents types d'estrogènes, permet de prévenir l'hyperplasie endométriale comme l'a montré une étude multicentrique sur 150 femmes durant 1 an (THOMAS J.L, BERNARD

A.M., DENIS C, 7 th International Congress on the Menopause, Stockolm, 20-24  
Juin 1993, abstr 372 )

- 5 L'absence d'hyperplasie a été confirmée dans une étude où l'acétate de nomégestrol a été administré à la même dose, 14 jours par cycle, chez des femmes traitées par l'estradiol percutané (BERNARD A.M. et al. Comparative évaluation of two percutaneous estradiol gels in combination with nomegestrol acetate in hormone replacement therapy. XIV World Congress of Gynecology and Obstetrics, FIGO, Montréal, 24-30 September 1994).

10

- 15 Le traitement combiné est le plus souvent utilisé de façon continue, c'est-à-dire sans interruption. Certains sont cependant partisans de l'utiliser de façon intermittente, par exemple 25 jours par mois (BIRKAUSER M et al ; Substitution hormonale : une indication bien posée et des schémas de traitement individuels sont déterminants pour le succès du traitement, Méd et Hyg, 1995, 53 : 1770-1773). L'interruption thérapeutique a pour but de lever l'inhibition exercée par le progestatif sur la synthèse des récepteurs de l'estradiol et de la progestérone et d'éviter ainsi la baisse de réceptivité des tissus hormono-dépendants.

- 20 Le progestatif utilisé selon la présente invention est l'acétate de nomégestrol qui est actif par voie orale.

L'estrogène utilisé est l'estradiol libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués équins se présentant selon une formulation active par voie orale, et notamment le valérate d'estradiol.

- 25 L'acétate de nomégestrol et l'estradiol libre ou estérifié, ou les estrogènes conjugués équins sont administrés sous une des formes permettant l'administration par voie orale : gélules, capsules, pilules, sachets de poudre, comprimés, comprimés enrobés, dragées etc...

- 30 La présente invention est caractérisée par le fait qu'elle constitue une nouvelle association estroprogestative, active par voie orale, administrée d'une manière combinée. La présente invention a également pour objet son utilisation dans la correction des carences estrogéniques, dans la prévention de l'ostéoporose et des

maladies cardio-vasculaires chez la femme ménopausée, ou dans le blocage de l'ovulation chez la femme en période d'activité ovarienne.

- 5 Les compositions selon l'invention, à base d'acétate de nomégestrol et d'estradiol libre ou estérifié, ou d'estrogènes conjugués équins sont administrés de façon continue ou intermittente, de 21 à 25 jours par mois.

- 10 Selon un mode d'exécution particulier de l'invention, les compositions contiennent une quantité d'acétate de nomégestrol s'échelonnant de 1,5 à 3,75 mg et une quantité d'estradiol libre ou estérifié, ou d'estrogènes conjugués équins s'échelonnant de 0,5 à 3 mg. De préférence, les formulations optimales contiennent 2,5 mg d'acétate de nomégestrol associé à : soit 1,5 mg d'estradiol libre ou 2 mg d'ester d'estradiol ou 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins, par prise journalière.

- 15 Ce mode d'administration combiné peut avoir plusieurs indications thérapeutiques. Chez les femmes ménopausées, la combinaison estroprogestative est destinée à compenser les troubles fonctionnels entraînés par l'hypoestrogénie de la ménopause, tout en maintenant une atrophie de l'endomètre et en évitant chez une majorité d'entre elles l'apparition d'hémorragie de privation.

- 20 Chez les femmes en période d'activité ovarienne, jeunes ou dans les années précédant la ménopause, l'administration cyclique de la combinaison hormonale est capable d'inhiber l'ovulation et d'exercer un effet contraceptif dans la mesure où il a été prouvé que l'acétate de nomégestrol était capable d'inhiber le pic ovulatoire de LH et de FSH, à partir de 1,25 mg/jour (BAZIN B. et al, Effect of nomegestrol acetate, a new 19-norprogesterone derivative on pituitary ovarian function in women. Br.J.Obstet.Gynaecol, 1987, 94 : 1199-1204). Lorsque la combinaison hormonale est donnée dans un but contraceptif, l'acétate de nomégestrol a pour but de bloquer l'ovulation et la composante estrogénique de compenser l'hypoestrogénie et
- 25
- 30 d'assurer un meilleur contrôle du cycle.

La présente invention a également pour objet un procédé d'obtention des nouvelles compositions pharmaceutiques.

Le procédé d'obtention selon l'invention consiste à mélanger les principes actifs : acétate de nomégestrol et estradiol libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués équiniques avec un ou des excipients inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

5

Parmi les excipients on pourra citer les agents liants et solubilisants, les agents de compression, les agents de désintégration et les agents de glissement.

On peut soumettre ce mélange à une compression directe ou en plusieurs étapes pour former des comprimés que l'on peut protéger en surface, si désiré par pelliculage, laquage ou enrobage. La production de comprimés par compression directe permet de réduire au maximum la proportion d'agents de dilution, d'agents liants, d'agents de désintégration et d'agents de glissement.

La production de gélules pourra se faire en mélangeant les principes actifs à un diluant inerte et un agent de glissement.

15 Les comprimés renferment, en particulier, des agents de dilution de la masse comme le lactose, le sorbitol pour compression directe, commercialisé sous la dénomination NEOSORB 60, le Palatinite qui est la marque déposée pour désigner un mélange équimolaire d'isomère de -D-glucopyranosido 1,6-mannitol et de -D-glucopyranosido 1,6-glucitol cristallisé avec deux molécules d'eau, la mannitol, le sorbitol ou le mélange lactose/PVP vendu sous la dénomination Ludipress.

20 Les agents liants de compression sont en général des celluloses microcristallines comme celles vendues sous la dénomination AVICEL PH 101 ou AVICEL PH 102.

La polyvinylpyrrolidone joue également un rôle important et facilite l'agglomération des poudres et la compressibilité de la masse. On utilise à cette fin des polyvinylpyrrolidones de poids moléculaire compris entre 10000 et 30000 comme la Povidone, le Kollidon de grade compris entre 12 et 30.

25 Le mélange contient également des agents de glissement ou anti-électrostatiques qui évitent que la poudre ne s'agglomère dans les trémies d'alimentation. On peut citer, à cet égard, les silices colloïdales vendues sous la dénomination AEROSIL 100 ou AEROSIL 200.

30 Le mélange contient aussi des agents de désintégration qui permettent une désintégration ou un délitement conforme aux normes pharmaceutiques. On pourra citer comme agents de désintégration utiles, les polymères de vinylpyrrolidones réticulées telles que celles vendues sous les dénominations Polyplasdone ou

Polyclar AT, les carboxyméthylamidons comme ceux vendus sous les dénominations Amigel ou Explotab, les carboxyméthylcelluloses réticulées ou croscarmelloses comme le composé vendu sous la dénomination AC-DI-SOL.

- En outre, la préparation contient des agents de lubrification qui facilitent la compression et l'éjection du comprimé sur les machines à comprimer. On pourra citer comme agents de lubrification, le palmitostéarate de glycérol vendu sous la dénomination Précirrol, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique ou le Talc. Après compression, les comprimés peuvent être enrobés pour assurer leur conservation ou faciliter leur déglutition.
- 10 Les agents d'enrobage sont soit celluloses comme le phtalate de cellulose (Sepifilm, Pharmacoat), soit polyvinyliques du type Sépifilm ECL, soit saccharosiques comme le sucre pour dragéification du type Sépisperse DR, AS, AP, OU K (colorés).
- Les comprimés enrobés ou non, peuvent, en outre, être colorés en surface ou dans la masse, par des colorants végétaux ou synthétiques (par ex. laque au jaune de quinoléine ou E 104).
- 15 Les proportions des différents constituants varient selon la nature du comprimé à réaliser.
- La teneur en principes actifs peut varier de 1,5 à 3,75 mg pour l'acétate de nomégéstrol et de 0,5 à 3 mg pour l'estradiol libre ou estérifié ou pour les estrogènes conjugués équins. Les agents de dilution varient de 20 à 75 % de la masse totale, les agents de glissement de 0,1 à 2 % de la masse totale, les agents liants de compression varient de 2 à 20 %, la polyvinylpyrrolidone de 0,5 à 15 %, les agents de désintégration varient de 2 à 5,5 % pour la polyvinylpyrrolidone réticulée ou pour
- 25 le carboxyméthylamidon, de 2,0 à 3,0 % pour la croscarméllose.
- Les quantités d'agents de lubrification varient en fonction de la nature de l'agent de 0,1 à 3,0 %.

- 30 Les compositions selon l'invention sont destinées à être administrées une fois par jour. Cependant, en fonction des besoins thérapeutiques, l'administration peut être fragmentée (deux fois par jour) ou bien au contraire, renouvelée (deux comprimés par jour).

Les exemples suivants illustrent l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.



**EXEMPLE I****Comprimés à 4 mg de principes actifs**

5	Principes actifs :	- estradiol	1,5 mg
		- acétate de nomégestrol	2,5 mg
			22,4 mg
	Cellulose microcristalline		
	(commercialisée sous la dénomination AVICEL PH 102)		
10	Lactose		60 mg
	Polyvinylpyrrolidone		8,4 mg
	Silice colloïdale		1,2 mg
	Palmitostéarate de glycérol		3,6 mg
	Colorant E.104		0,4 mg

pour un comprimé terminé au poids moyen de 100 mg.

15

**EXEMPLE II**

**Etude de la tolérance clinique lors de deux schémas combinés continus d'hormonothérapie substitutive de la ménopause**

- 20 L'étude pilote s'effectue durant 24 semaines sur deux groupes parallèles soumis aux traitements A et C :

**Traitement A**

- 25
- Acétate de nomégestrol 2,5 mg/j tous les jours + 17 $\beta$ -estradiol percutané 1,5 mg/j tous les jours.
  - L'acétate de nomégestrol est administré sous forme de comprimés et le 17 $\beta$ -estradiol percutané sous forme de gel.

**Traitement C**

- 30
- Acétate de nomégestrol 2,5 mg/j tous les jours + valérate d'estradiol 2 mg/j tous les jours.
  - Le valérate d'estradiol est administré sous forme de comprimés.

L'étude pilote est destinée à évaluer la tolérance clinique endométriale lors de l'utilisation des deux schémas d'hormonothérapie substitutive de la ménopause dit « sans règles », associant d'une façon combinée continue le traitement A ou C. La tolérance clinique endométriale s'évalue à partir de la présence ou non de saignements vaginaux, de leur intensité, de leur fréquence, à partir des données de l'examen échographique endovaginal etc...

Un autre but de cette étude est aussi d'apprécier la tolérance clinique générale (poids, tension artérielle, manifestations mammaires), la tolérance biologique (Numérotation Formule Sanguine, glycémie, cholestérol...), ainsi que l'observance du traitement.

La sélection des sujets s'effectue en fonction de critères « d'inclusion ». Ces critères sont en rapport :

15 – avec la ménopause :

sont incluses les femmes de plus de 50 ans ayant eu une ménopause naturelle s'exprimant cliniquement par une aménorrhée supérieure à 12 mois et inférieure à 10 ans, les femmes ayant eu une ménopause naturelle confirmée biologiquement par le dosage de FSH (Follicle - stimulating hormone) et d'estradiol (soit FSH plasmatique  $\geq$  à 20 UI/l,  $E_2$  plasmatique  $\leq$  à 0,11 nmol/l).

– avec les femmes :

sont incluses les femmes non hystérectomisées, dont l'indice de Quetelet [poids en kg / (taille en m)<sup>2</sup>] est  $\leq$  à 27, ayant eu des cycles réguliers avant la ménopause, n'ayant jamais reçu un traitement hormonal substitutif de la ménopause ou ayant eu un traitement hormonal substitutif bien toléré cliniquement (absence de saignements anormaux), interrompu depuis plus de 6 semaines, présentant une épaisseur endométriale mesurée par échographie endovaginale  $\leq$  à 5 mm, acceptant l'idée d'une hormonothérapie substitutive de la ménopause, désireuses d'une hormonothérapie sans règles, justiciables d'une hormonothérapie estroprogestative pendant au moins 6 mois, coopérantes : acceptant de se conformer aux impératifs de l'étude, dont le profil psychique ou intellectuel laisse supposer une bonne observance du traitement, ayant une mammographie datant de moins d'un an à la date de l'inclusion.

Au début du traitement les patientes subissent une consultation d'inclusion (C<sub>1</sub>) ayant pour but de vérifier le respect des critères d'inclusion, la normalité de l'échographie endovaginale, de recueillir le consentement de participation de la

5 patiente par écrit.

La consultation intermédiaire (C<sub>2</sub>) a lieu entre la 9ème à la 11ème semaine du traitement, ayant pour but de vérifier la bonne tolérance clinique endométriale et mammaire du traitement.

Enfin, une consultation finale (C<sub>3</sub>) a lieu lors de la 24ème semaine du traitement.

10

Les patientes désirant poursuivre l'essai peuvent recevoir durant 24 semaines supplémentaires le traitement estroprogestatif reçu durant l'essai, selon le même schéma thérapeutique. L'extension d'essai permet ainsi un suivi total de l'essai de 48 semaines.

15

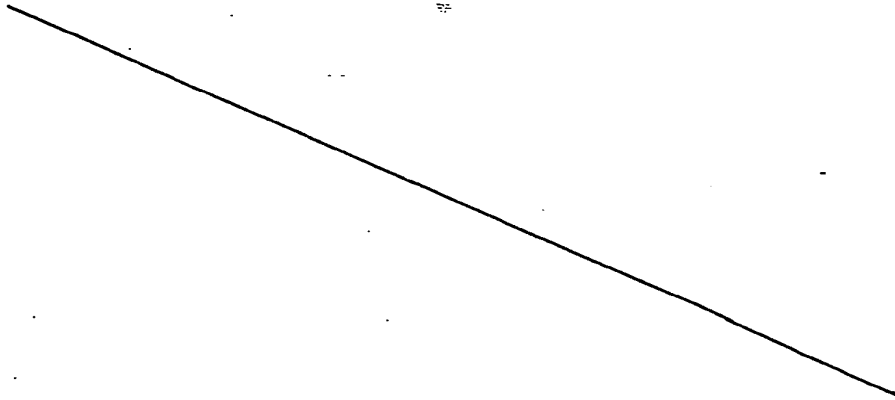
## **ANALYSE DE L'ETUDE**

### **RESULTATS I**

20 Les tableaux I et II ci-joints, mettent en évidence une différence en terme de résultats d'aménorrhée (c'est-à-dire, aucun saignement de 0 à 24 semaines) et de tolérance mammaire et/ou endométriale en fonction de l'estrogène.

#### **TABLEAU I : Traitement A**

25 **Acétate de nomégestrol + 17β-estradiol percutané**



Ancienneté ménopause améno/mois	Présence d'un THS avant	Début de traitement	Durée du traitement semaines	Epaisseur endométriale av/ap en mm	COMMENTAIRES
72	non	17.10.94	24 24 ext	2/2	aménorrhée épaisseur endo à 48 semaines de traitement = 2 mm
82	non	04.11.94	24 extension	3/3	aménorrhée
26	oui bien toléré	09.01.95	24 extension	3/3	aménorrhée
108	non	16.01.95	24 extension	1/4	aménorrhée
48	non	13.02.95	24	3/2	1 épisode de saignements de 42 jours (qq gouttes) entre la 1ère semaine et la 6ème; T et D mammaires d'intensité minime de la 1ère à la 22ème semaine (7 jours/semaine) Extension non faite : n'a pas récupéré son kit de traitement à cause des vacances; suit le même traitement hors protocole
24	non	10.03.95	24 extension	2/5	aménorrhée; t et D mammaires d'intensité peu importante de la 6ème à la 12ème semaine (7 jours/semaine)
55	oui bien toléré	20.03.95	24 extension	4/8	aménorrhée
27	oui bien toléré	08.05.95	24	3/5	aménorrhée Extension non faite : n'a pas récupéré son kit de traitement à temps à cause des vacances; même traitement hors protocole
90	oui bien toléré	10.04.95	24 extension	4/4	aménorrhée
13	oui mal toléré	03.07.95	24 extension	1 en attente	aménorrhée
99	oui bien toléré	24.04.95	24 extension	1/4	aménorrhée
21	oui bien toléré	26.06.95	24 extension	4 en attente	aménorrhée
96	? ?	29.05.95	24 extension	2 en attente	aménorrhée
65	oui bien toléré	10.05.95	24 extension	1/3	aménorrhée; 10 épisodes (4 jours/semaine) de D mammaires d'intensité minime
13	non	12.06.95	arrêt à 6	3 non fait	saignements continus et légers dès la 5ème semaine jusqu'à l'arrêt du traitement
38	oui bien toléré	10.07.95	24 extension	2 en attente	aménorrhée

T = tension D = douleur

EXTENSION = 24 semaines de traitement supplémentaires

THS = Traitement hormonal substitutif

## **CONCLUSION**

Sur 16 patientes traitées :

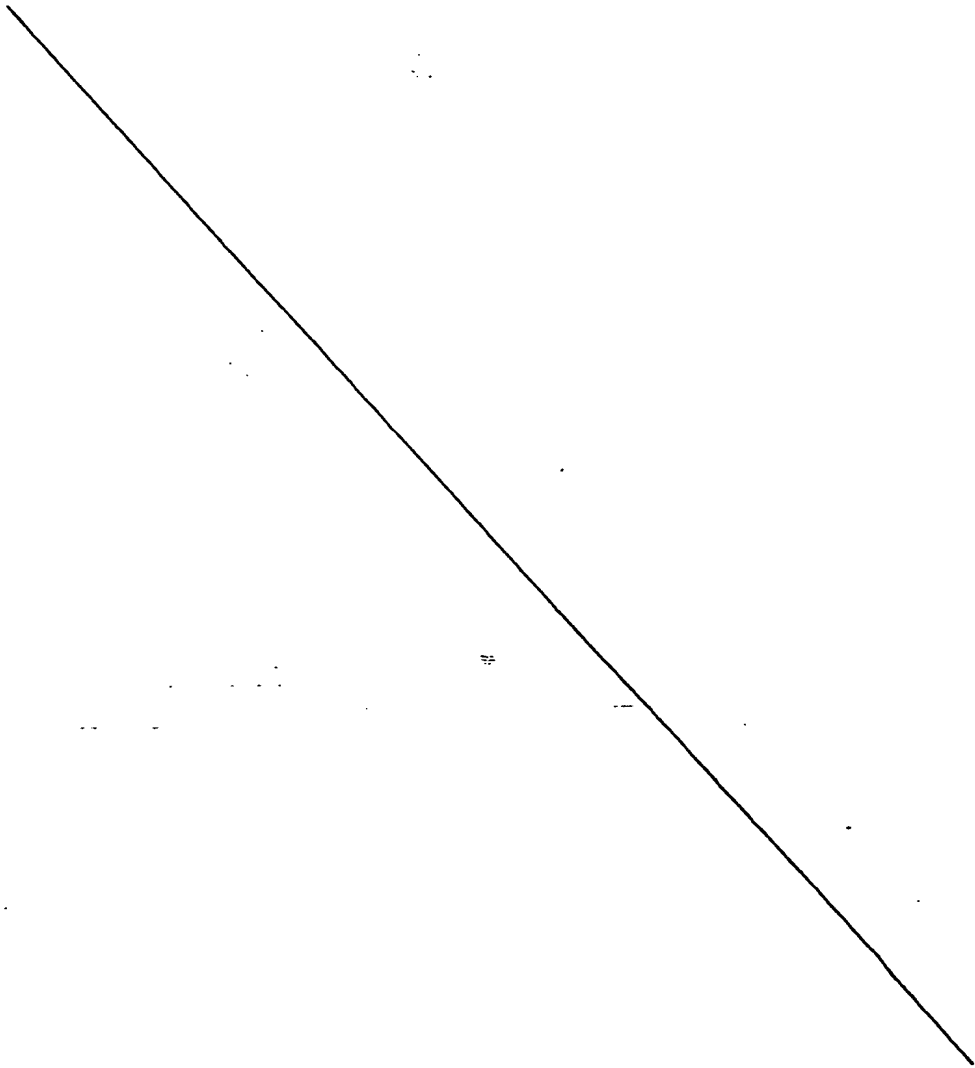
- 5
- 1 sortie d'essai, soit 6 %
  - 15 fins d'essai à 24 semaines, soit 94 %
  - 13 extensions de traitement (24 semaines supplémentaires) 81 %

Les deux extensions non faites : dues à des causes indépendantes du traitement, les patientes continuent le même traitement hors protocole.

10

## **TABLEAU II : Traitement C**

**Acétate de nomégestrol + valérate d'estradiol per os**



Ancienneté ménopause amén/mois	Présence d'un THS avant	Début de traitement	Durée du traitement semaines	Epaisseur endométriale av/ap en mm	1	COMMENTAIRES
12	non	21.11.94	arrêt à 8	4/* *=non mesurée à l'écho de contrôle		aménorrhée, T et D mammaires d'intensité peu importante de la 2ème semaine à la 8ème semaine; ARRET d0 à une tension abdomino-pelvienne importante due à l'augmentation de la taille d'un fibrome sous séreux : écho avant traitement = 37 mm; écho à 8 semaines de traitement = 75 mm 1 épisode de saignements de 31 jours entre la 5ème et la 9ème semaine (qq gouttes) aménorrhée, ARRET pour insomnies, nervosité et douleurs des membres inférieurs
46	oui bien toléré	28.11.94	24 extension arrêt à 10	3/6		aménorrhée, T et D mammaires d'intensité peu importante dès la 2ème semaine de tt jusqu'à la 19ème semaine
31	oui bien toléré	28.11.94	24 extension arrêt à 9	2 non fait		1 épisode de saignement de 16 jours d'intensité légère à partir de la 6ème semaine
60	oui bien toléré	30.01.95	24 extension arrêt à 9	4/2		T mammaires d'intensité minimales de la 2ème semaine à la 8ème semaine; ARRET d0 à des maux de tête, à une transpiration nocturne excessive et à une HTA : 17/10
121	oui bien toléré	08.02.95	24 extension arrêt à 9	3 non fait		aménorrhée, 23 épisodes de T mammaires d'intensité importante de 7 jours/semaine; extension impossible car dose d'estrogène diminuée à cause des tensions mammaires
36	oui bien toléré	06.02.95	24	4*		aménorrhée; 6 épisodes de T et D mammaires d'intensité peu importante (2 jours/semaine)
47	oui bien toléré	27.02.95	24 extension	2/2		aménorrhée
62	non	13.03.95	24 extension	1/4		aménorrhée
74	oui bien toléré	20.03.95	24 extension arrêt à 18	4/6		aménorrhée
110	oui bien toléré	08.05.95	24 extension arrêt à 18	2 non fait		aménorrhée jusqu'à 12 semaines puis 1 épisode de saignements de 41 jours jusqu'à l'arrêt du traitement
16	oui bien toléré	22.05.95	24 extension arrêt à 16	1 en attente		aménorrhée
60	oui bien toléré	12.06.95	24 extension arrêt à 16	2/3		4 épisodes de saignements d'intensité légère (6 jours/semaine) 5 épisodes de D mammaires d'intensité moyenne (6 jours/semaines); ARRET d0 à une mastite et un abcès au sein
11	non	19.06.95	24 extension arrêt à 4	2 en attente		1 épisode de saignements 12 jours (qq gouttes)
38	oui bien toléré	03.07.95	24 extension arrêt à 4	5 non fait		1 épisode de saignements de 11 jours jusqu'à l'arrêt du traitement d'intensité légère

## CONCLUSION

Sur 14 patientes traitées :

- 6 sorties d'essai, soit 43 %
- 5 • 8 fin d'essai à 24 semaines, soit 57 %
- 7 extensions de traitement (24 semaines supplémentaires), soit 50 %

% d'aménorrhée (soit aucun épisode de saignement pendant 24 semaines) = 43 %


## 10 RESULTATS II

### A - OBSERVANCE

Bien qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes A et C de traitement, on observe avec le traitement A, un plus faible nombre de jours d'oubli  
15 sur l'ensemble des 24 semaines de l'étude.

### B - TOLERANCE CLINIQUE ENDOMETRIALE

Le pourcentage d'aménorrhée absolue le plus important est retrouvé dans le groupe A, la différence étant significative dans la phase II (13ème à 24ème semaine de  
20 traitement). Comme cela est décrit dans la littérature, le pourcentage d'aménorrhée augmente avec le temps; ainsi, pour le groupe C, il est de 35,3 % au cours des 12 premières semaines de traitement, et de 46,1 % au cours des 12 dernières.



Les tableaux III, IV et V ci-joints, illustrent les résultats obtenus.

### AMENORRHEE

Analyse en intention de traiter

5

**TABLEAU III : Phase I / semaines 1 à 12**

	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	%	N	%	N	%	
Aménorrhée							
oui	19	37,2 %	9	50 %	6	35,3 %	0,316
non	32	62,7 %	9	50 %	11	64,7 %	
Spottings							
oui	32	62,7 %	9	50 %	11	64,7 %	0,316
non	19	37,2 %	9	50 %	6	35,3 %	

*Aucune patiente n'a eu de métrorragies au cours de la phase I*

10

	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	
Durée totale de saignements (Jrs)	51	9,1±2,1 0:70	18	9,1±4,5 0:70	17	8,9±2,7 0:31	0,412
Intensité moyenne	51	0,8±0,1 0:2	18	0,7±0,2 0:2	17	0,9±0,20 0:2,5	0,446
Nbre de semaines de saignement	51	2,1±0,4 0:10	18	1,8±0,7 0:10	17	2,1±0,5 0:7	0,552
Nombre total d'épisodes	51	1,2±0,2 0:6	18	1±0,3 0:4	17	1,2±0,4 0:6	0,434

**TABLEAU IV : Phase II / semaines 13 à 24**

	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	%	N	%	N	%	
Aménorrhée							
oui	20	42,5 %	12	66,7 %	6	46,1 %	0,006
non	27	57,4 %	6	33,3 %	7	53,8 %	
Spottings							
oui	27	57,4 %	6	33,3 %	7	53,8 %	0,006
non	20	42,5 %	12	66,7 %	6	46,1 %	

15

*Aucune patiente n'a eu de métrorragies au cours de la phase II*



	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	
Durée totale de saignements (Jrs)	47	13,9±3,1 0:75	18	6,2±3,3 0:42	13	18,5±7,7 0:75	0,013
Intensité moyenne	47	0,9±0,1 0:2	18	0,6±0,2 0:2,33	13	1,0±0,3 0:2	0,055
Nbre de semaines de saignement	47	2,9±0,6 0:12	18	1,3±0,6 0:9	13	3,3±1,2 0:11	0,007
Nombre total d'épisodes	47	1,3±0,3 0:7	18	0,6±0,3 0:6	13	1,1±0,5 0:7	0,002

TABLEAU V

Δ % entre C1 et C3	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	
S.G.P.T (UI/l)	43	-23,1%±5,2% -88,2%:85,7%	17	-19,0%±3,8% -50%:7,1%	11	-31,2%±13,2% -88,2%:29,4%	0,936
F.S.H	45	-74,1%±4,9% -98,4%:69,2%	18	-72,2%±5,5% -98%:24,8%	12	-78,2%±9,6% -98,4%:22,8%	0,405
Estradiol (pg/ml)	40	432%±68,5% -54%:1640%	15	567%±118,7% -16%:1320%	10	609%±163,6% -54,3%:1640%	0,036

- 5 S.G.P.T = *Sérum Glutamic Pyruvic Transaminase*  
(ou A.L.A.T. = *Alanine Aminotransferase Transaminase*)  
F.S.H = *Follicle-Stimulating Hormone*

- 10 La variation relative du taux d'estradiol est assez importante dans les deux groupes (Δ% = 567% dans le groupe A et 609% dans le groupe C), p = 0,04

Le tableau VI illustre une autre étude effectuée. Dans cette autre étude, il est intéressant de noter qu'avec l'acétate de nomégestrol, le pourcentage de patientes en aménorrhée absolue (toutes formes d'estrogénothérapie confondues) est plus important dès le 3ème mois de traitement : 42,5 % contre 33,3 %. Dans l'étude citée ci-dessus, il faut attendre le 12ème mois de traitement pour obtenir ce pourcentage de 42 % de patientes en aménorrhée obtenu ici dès 3 mois, alors que les populations sont comparables en terme d'âge, de poids et d'ancienneté de la ménopause. De plus, il existe dans l'étude précédente, un effet estrogène que l'on ne retrouve pas dans cette autre étude. En revanche, cette étude a mis en évidence

un effet dose du progestatif au cours des 9 derniers mois de traitement (moins la dose de progestatif est importante, meilleur est le contrôle du cycle).

- Enfin, il est intéressant de noter qu'il n'existe pas de corrélation entre l'existence d'une aménorrhée et l'épaisseur endométriale à 6 mois mesurée par échographie endovaginale; cette épaisseur variant de +1,6 mm en moyenne au cours des 6 mois dans les 2 groupes de traitement.

**TABLEAU VI**  
**Caractéristiques des patientes**

	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	N	moy±sem (min:max)	
Age	54	54,9±0,6 45:64	19	53,9±0,8 48:60	17	54,9±1,1 45:63	0,321
Ancienneté de l'aménorrhée(mois)	54	56,1±5,0 7:134	19	48,5±7,7 12:108	17	50,7±7,7 11:121	0,309
Poids (kg)	54	60±1,1 42:85	19	61,6±1,2 51:70	17	60,8±2,2 12:76	0,149
Taille (m)	54	1,61±0,01 1,47:1,75	19	1,62±0,01 1,57:1,75	17	1,61±0,02 1,47:1,75	0,449
Indice de Quetelet (kg/m²)	54	23,1±0,4 17,1:31,2	19	23,3±0,4 19,7:25,6	17	23,5±0,7 17,5:28,7	0,3182
PAS (mmHg)	54	123,9±1,5 100:140	19	127,9±2,5 110:140	17	121,2±2,5 110:140	0,136
PAD (mmHg)	54	74,6±1,2 60:90	19	76,8±2 60:90	17	73,5±2,3 60:90	0,386

T.H.S	TOTAL		GROUPE A		GROUPE C		P
	N	%	N	%	N	%	
THS antérieurs							
oui	17	31,5 %	9	47,4 %	14	82,3 %	0,046
non	37	68,5 %	10	52,6 %	8	17,7 %	

THS = Traitement Hormonal Substitutif

PAS = Pression Artérielle Systolique

15 PAD = Pression Artérielle Diastolique

## REVENDICATIONS

1. Nouvelles compositions pharmaceutiques hormonales caractérisées en ce qu'elles sont formées d'une association estroprogestative combinée qui permet d'administrer simultanément un composant estrogénique et un composant progestatif, en association ou en mélange avec un ou plusieurs excipients non toxiques, inertes, pharmaceutiquement acceptables, destinée à l'administration par voie orale.
2. Compositions estroprogestatives selon la revendication 1, dans lesquelles l'estrogène est l'estradiol libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués équins.
3. Compositions estroprogestatives selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lesquelles l'estrogène est un ester d'estradiol, et notamment le valérate d'estradiol.
4. Compositions estroprogestatives selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquelles l'estradiol libre ou estérifié, ou un estrogène conjugué équin, est présent à une dose allant de 0,5 à 3 mg par prise unitaire.
5. Compositions estroprogestatives selon la revendication 4, dans lesquelles l'estradiol libre est présent de préférence à une dose de 1,5 mg par prise unitaire.
6. Compositions estroprogestatives selon la revendication 4, dans lesquelles l'ester d'estradiol est présent de préférence à une dose de 2 mg par prise unitaire.
7. Compositions estroprogestatives selon la revendication 4, dans lesquelles l'estrogène conjugué équin est présent de préférence à une dose de 0,625 mg par prise unitaire.

8. Compositions estroprogestatives selon la revendication 1, dans lesquelles le progestatif est l'acétate de noméggestrol.
- 5 9. Compositions estroprogestatives selon les revendications 1 et 8, dans lesquelles l'acétate de nomegestrol est présent à une dose allant de 1,5 à 3,75 mg par prise unitaire.
- 10 10. Composition estroprogestatives selon la revendication 9, dans lesquelles l'acétate de nomegestrol est présent de préférence à une dose de 2,5 mg par prise unitaire.
11. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à traiter les carences estrogéniques chez la femme ménopausée.
- 15 12. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à prévenir l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires chez la femme ménopausée.
- 20 13. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à être administrée à la femme en période d'activité ovarienne pour bloquer l'ovulation.
- 25 14. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 10, en vue de la production d'un médicament destiné à être administré de façon continue ou intermittente.
- 30 15. Un procédé de préparation des nouvelles compositions estroprogestatives selon l'une des revendications 1 à 10, qui consiste à mélanger le principe actif estrogénique et le principe actif progestatif avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 533707  
FR 9612239

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FERTILITY AND STERILITY, 64 (5). 1995. 957-962., XP000675866 CONARD J ET AL: "Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: A placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol" * abrégé *	1,2,5, 8-11,14, 15
X	REV PRAT, DEC 1 1995, 45 (19) P2401-6, FRANCE, XP000675852 SITRUK-WARE R: "[Pharmacology of oral contraceptives]" * abrégé *	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
23 Juin 1997		Leherte, C
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		